

新型コロナウイルスに対する抗体保有者の血清中和抗体の性状に関する解析

2022年9月27日

国立感染症研究所

【背景・目的】

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の予防には、SARS-CoV-2感染や新型コロナワクチン接種に誘導されるSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対する抗体が重要であることが知られている。本邦においては、新型コロナワクチンの接種が広く普及しており、2022年7月25日現在で6割以上の者が3回以上のワクチン接種を完了している(デジタル庁ワクチン接種記録システム(VRS)新型コロナワクチンの接種状況, <https://info.vrs.digital.go.jp/dashboard/>)。一方で、オミクロン株の出現後の第6波以降、本邦の感染者数は急増しており、一般人口において感染歴とワクチン接種歴の双方を有する者の割合が増加しつつある。感染とワクチンの組み合わせにより誘導されるハイブリッド免疫は、SARS-CoV-2再感染に対して優れた免疫防御を与えることが報告されている(1-4)。一方で、ハイブリッド免疫の質と持続性は、感染したウイルス株や、接種ワクチンの種類、ワクチン接種間隔、ワクチン接種と感染の間隔など様々な要因の組み合わせにより変動する可能性が指摘されている(5)。よって、今後の新型コロナウイルス感染症の疾病負荷予測のためには、感染もしくはワクチン接種により誘導された免疫保有者だけでなく、ワクチン接種と感染歴の双方を有するハイブリッド免疫者のSARS-CoV-2に対する免疫防御の特性を評価しておくことが重要となる。しかしながら、本邦においては、感染履歴のないワクチン接種者の血清抗体の報告に比べて、感染とワクチン接種の双方の履歴を有しハイブリッド免疫を有する者の血清抗体の特性解析の報告は限られている。また、これまでに実施された血清疫学調査では、ワクチン株として使用されている祖先株に対する抗スパイク抗体のみの評価であり、変異株に対する抗体は評価されていなかったが、SARS-CoV-2に対する免疫の全体像を理解するためには、抗原性の変化した変異株に対する抗体も合わせて評価する必要がある。そこで、本研究では、令和3年度に厚生労働省/国立感染症研究所が実施した新型コロナウイルス感染症に対する抗体保有状況の調査(6)において感染やワクチンによりSARS-CoV-2に対する抗体を保有することが判明した者の血清の残余を用いて各種変異株に対する中和試験を実施することにより、感染歴を持つ者におけるSARS-CoV-2変異株に対する血清中和抗体の性状を評価した。

【方法】

調査対象者

2021年12月から2022年2月までに実施された「第三回および第四回新型コロナウイルス感染症に対する抗体保有率調査」に参加した者(宮城県、東京都、愛知県、大阪府、福岡県の住民を対象として16,296名が参加した調査)のうちSARS-CoV-2に対する抗体を保有していることが判明した者の中から、年齢、性別、ワクチン接種歴、新型コロナウイルス感染症診断歴等に基づいて100

名ほどの残余検体を選抜し、各種変異株に対する中和試験を実施した。

血清学的検査

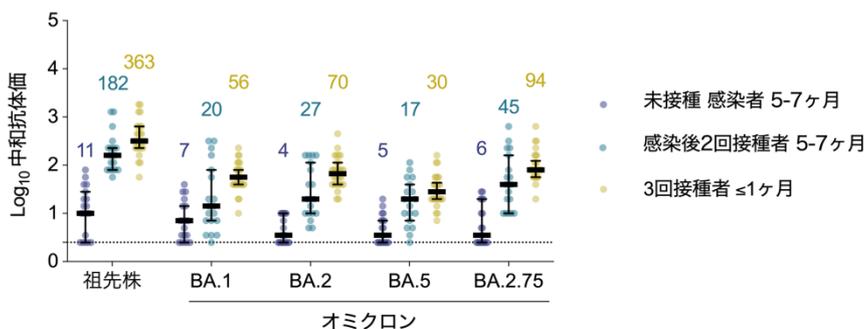
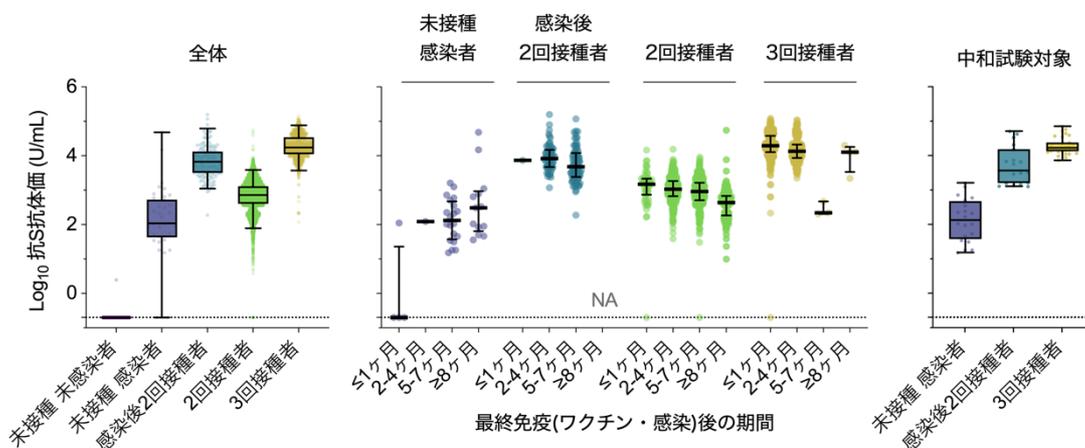
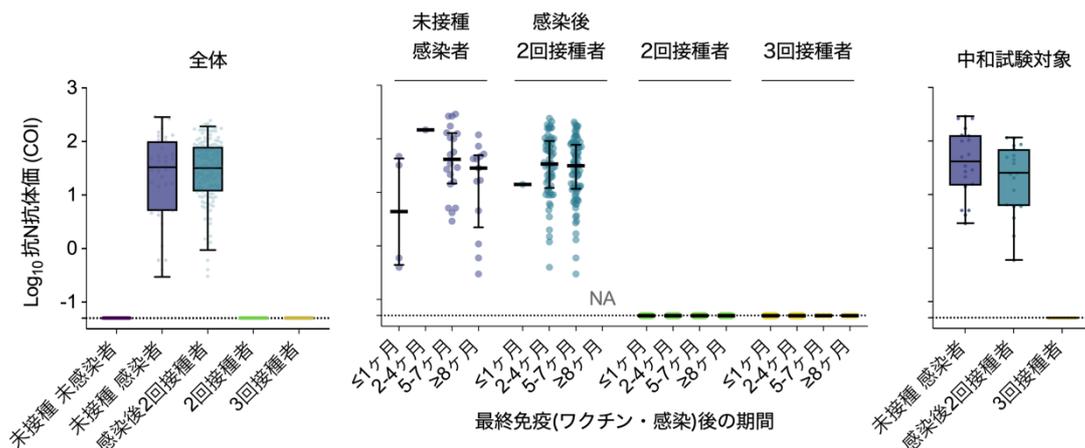
SARS-CoV-2 抗ヌクレオカプシド(N)抗体および抗スパイク(S)抗体価の測定はロシュ・ダイアグノスティックス社 Elecsys® Anti-SARS-CoV-2、および Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S を用いて実施した。本調査で用いた抗 S 抗体検査は祖先株のスパイクタンパク質に対する抗体価を測定するものである。中和試験は 2 倍階段希釈した血清を分離ウイルス【祖先株(WK-521:Japan/TY/WK-521/2020, PANGO 系統 A)、オミクロン BA.1 株(TY38-873: hCoV-19/Japan/TY38-873/2021)、オミクロン BA.2 株(TY40-385:hCoV-19/Japan/TY40-385/2022)、オミクロン BA.5 株(TY40-702:hCoV-19/Japan/TY41-702/2022)、オミクロン BA.2.75 株(TY41-716:hCoV-19/Japan/TY41-716/2022)】と混合し VeroE6/TMPRSS2 細胞に接種し、5 日間培養後、細胞変性効果の有無により中和活性を評価した。細胞変性効果が見られなかった最大血清希釈倍率の逆数を中和抗体価とした。

【結果】

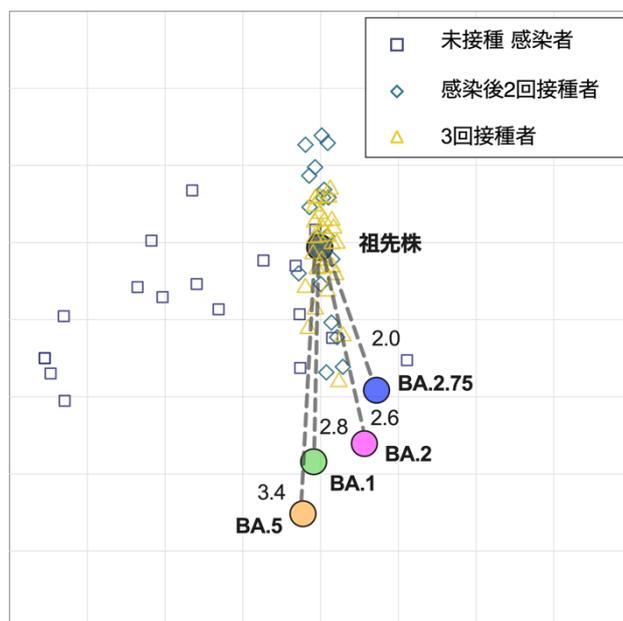
「第三回および第四回新型コロナウイルス感染症に対する抗体保有率調査」に参加した者(16,296 名)の中から、ワクチン未接種の感染者(38 名、0.2%)、感染後にワクチンを 2 回接種した者(146 名、0.9%)、感染歴のない 2 回ワクチン接種者(12,019 名、73.8%)、感染歴のない 3 回ワクチン接種者(1,255 名、7.7%)を同定した。未感染者は、自記式調査票の診断歴がなく抗 N 抗体が 0.1 未満の者とした。抗 S 抗体価は、未接種感染者よりも感染後 2 回ワクチン接種者の方が高かった。さらに感染後 2 回ワクチン接種者の抗 S 抗体価は、3 回ワクチン接種者と同程度であった。本調査で同定されたワクチン未接種で感染歴がある者の多くは、感染から 5-7 ヶ月経過した者であり、感染後に 2 回ワクチン接種を完了している者の多くも最終ワクチン接種から 5-7 ヶ月経過していた。一方、感染歴のないワクチン 3 回接種者は、多くの者が最終ワクチン接種から 1 ヶ月以内であった。そこで、感染とワクチン接種の組合せにより誘導される変異株に対する中和抗体価を評価するために、感染から 5-7 ヶ月経過した未接種感染者(19 名)と最終ワクチン接種から 5-7 ヶ月経過した感染後 2 回接種者(19 名)、最終ワクチン接種から 1 ヶ月以内のワクチン 3 回接種者(30 名)の検体を選抜し、各種変異株に対する血清中和抗体価を比較した。各群の中和試験に用いた検体の抗 S 抗体価は、未接種感染者全体および感染後 2 回接種者全体、3 回接種者全体の抗 S 抗体価と同程度であり、血清疫学調査の参加者集団の代表的な検体を選抜されていると判断した。中和試験の結果、感染後に 2 回ワクチン接種を完了した者(感染後 2 回接種者)は、ワクチン未接種の感染者(未接種感染者)に比べてワクチン株と同一の抗原性を有する祖先株に対する中和抗体価だけでなく、BA.1、BA.2、BA.2.75、BA.5 のいずれのオミクロン株に対しても高い中和抗体価を示しており、感染後のワクチン接種によって、ワクチン株だけでなく変異株に対しても中和抗体が誘導されることが明らかになった。一方、未感染 3 回接種者は、祖先株および BA.1、BA.2、BA.2.75、BA.5 のいずれのオミクロン株に対しても感染後 2 回接種者に比べて、高い中和抗体価

を示しており、最終ワクチンから半年程度経過した感染後 2 回接種者に比べると 3 回接種直後の者では、いずれの変異株に対しても高い中和抗体が誘導されていることが示された。

次に、これらの中和試験の結果を用いて、祖先株およびオミクロンの各株の抗原性の違いを評価するために抗原地図を作成した。その結果、オミクロン株の BA.1 と BA.2、BA.2.75、BA.5 は祖先株からの抗原距離が離れており、中でも BA.5 はこれまでに発見された変異株の中で最も祖先株と抗原性が異なるウイルスであることが明らかになった。



各血清の中和抗体価から作成した抗原地図



点線と数値は祖先株と各変異ウイルス間の抗原距離を示す。

【考察】

感染とワクチン接種の組み合わせにより構成されるハイブリッド免疫は、優れた SARS-CoV-2 に対する免疫防御能を有することが報告されている(1-4)。COVID-19 に対するワクチン接種状況や COVID-19 の感染流行状況は世界の地域毎に大きく異なっており、それぞれの地域において一般人口における感染による免疫保有者、ワクチン免疫保有者、ハイブリッド免疫保有者の構成、すなわち免疫履歴構成が大きく異なっていると考えられている(7)。変異株に対する感染感受性は、免疫履歴によって変化する可能性が考えられ(4)、各地域における変異株による感染流行動態を適切に予測評価するためには、各地域の一般人口における免疫履歴の構成を把握するとともに、それぞれの免疫履歴における変異株に対する免疫を評価する必要がある。本調査では、一般人口を対象とした血清疫学調査で得られた情報を基に、2021年12月から2022年2月の調査時に感染とワクチン接種の組合せから成る免疫履歴を有する者を同定し、その免疫の程度をワクチン未接種の感染者、未感染のワクチン接種者と比較した。その結果、感染後にワクチン接種した者の血清は、BA.5等のオミクロン株の亜系統に対しても感染のみの者に比べて高い中和抗体価を有しており、感染歴のある者にワクチンを接種することにより、感染ウイルス株やワクチン株だけでなく、直近のオミクロン亜系統株に対しても中和能を有する抗体を誘導できると考えられた。一方で、感染後に2回ワクチン接種を完了していたとしても接種から半年程度経過した者の中和抗体価は未感染の3回接種直後の者よりも低くなっており、最終ワクチン接種から半年程度経過した感染後2回接種者のハイブリッド免疫の液性免疫は、未感染3回接種者よりも優れているとは限らないと考えられた。

また、オミクロン株の中でも 2022 年 7 月現在、世界中の感染拡大の主たる要因となっている BA.5 は、現行のワクチン株である祖先株と抗原性が最も異なるウイルスであり、現在までに出現した変異株の中で、ワクチン免疫を最も回避しやすいウイルスであると考えられた。現在、日本国内の 6 割以上の者が該当する3回接種者の血清においても BA.5 に対する中和抗体価は祖先株に対する中和抗体価に比べて 10 倍程度低いことから、今後、BA.5 などの祖先株から抗原性の離れたオミクロン株抗原を含んだオミクロン対応型ブースターワクチンの導入が有益である可能性が示唆された。また、今後の新型コロナウイルス感染症の疾病負荷予測のためには、本調査では検体が入手できなかった 3 回目接種から 5-7 ヶ月経過した者や 4 回目接種者の血清中和抗体価の評価も重要であると考えられた。

制限

本調査では、自記式のアンケートを用いて感染歴とワクチン接種歴を聴取したため、誤分類の可能性がある。また、過去の感染やワクチン、またその双方により誘導される免疫の COVID-19 の予防効果においては、今回測定した液性免疫(抗体)だけでなく、細胞性免疫の寄与もあるため、解釈には注意が必要である。なお、中和試験に使用したウイルス株は、系統毎に 1 株ずつであるが、同じ系統の中でもウイルス株により中和抗体への感受性が異なる可能性があり結果の解釈には注意が必要である。また、本報告は感染による免疫の獲得を推奨するものではない。

【参考文献】

1. Altarawneh, H. Effect of prior infection, vaccination, and hybrid immunity against symptomatic BA.1 and BA.2 Omicron infections and severe COVID-19 in Qatar. *N Engl J Med* 387, 21-34 (2022).
2. Castillo, M. S., Khaoua, H. & Courtejoie, N. Vaccine-induced and naturally-acquired protection against Omicron and Delta symptomatic infection and severe COVID-19 outcomes, France, December 2021 to January 2022. *Eurosurveillance* 27, 2200250 (2022).
3. Cerqueira-Silva, T. et al. Vaccination plus previous infection: protection during the omicron wave in Brazil. *The Lancet Infectious Diseases* S1473309922002882 (2022) doi:10.1016/S1473-3099(22)00288-2.
4. Suryawanshi, R., Ott, M. SARS-CoV-2 hybrid immunity: silver bullet or silver lining?. *Nat Rev Immunol* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00771-8>
5. Interim statement on hybrid immunity and increasing population seroprevalence rates, WHO, <https://www.who.int/news/item/01-06-2022-interim-statement-on-hybrid-immunity-and-increasing-population-seroprevalence-rates>
6. 2021 年度新型コロナウイルス感染症に対する血清疫学調査報告. 厚生労働省、国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/11118-covid19-79.html>
7. Global epidemiology of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis of

standardized population-based seroprevalence studies, Jan 2020–Dec 2021.
2021.12.14.21267791 (2022)